Aus der Klinik für Mund- und Zahnkrankheiten der Universität Rostock.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. Moral.

Versuche mit Arsen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Heinz-Günther Lehmann
aus Pirna/Elbe.

ROSTOCK
Druck von Winterbergs Buchdruckerei
1930.

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Moral.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Fast ein Jahrhundert ist es nun her, dass der weisse Arsenik, As_2O_3 in der Pharmakopoe Acidum arsenicosum genannt, von Sponer (1836) in den Arzneischatz des Zahnarztes eingeführt worden ist und sich dort die souveräne Stellung als Devitalisationsmittel behauptet hat. Und dennoch ist es bisher nicht gelungen, vom chemischen Standpunkte aus eine Erklärung für die Arsenikwirkung zu geben, ist ja selbst die Art dieser Wirkung auf die Gewebe noch strittig. Untersuchungen von Meyer-Gottlieb ergaben: „Weder die Arsenige noch die Arsensäure gehen ohne weiteres mit Bestandteilen des Protoplasmas erkennbare oder sonstwie nachweisbare Verbindungen ein: ihre Lösungen sind daher zunächst ganz ohne sichtliche morphologische oder funktionelle Wirkung sowohl auf nervöse, als auch auf andere organische Gebilde. Nach einiger Zeit aber erlischt das Leben der stark vergifteten Zelle und sie verfällt der postmartalen Zersetzung.“ Mehrere Anschauungen über die Art der chemischen Vorgänge im Gewebe während der Arsenikwirkung stehen nebeneinander. So sagt Römer: „Diese eigentümliche Wirkung beruht auf der Fähigkeit lebenden Protoplasmas, die arsenige Säure in Arsensäure umzuwandeln und die gebildete Arsensäure wieder in arsenige Säure zurückzuwandeln.“ Dieser Vorgang würde also einem ständigen Oxydations- und Reduktionsprozess entsprechen. Diese abwechselnde Umwandlung der beiden Oyydationsstufen hat ein heftiges Hin- und Herschwanken der O_2atome innerhalb der Eiweissmoleküle zur Folge, wodurch eine Zerstörung der letzteren herbeigeführt wird. „Es lässt sich aber, wie Keeser sagt, zwar zeigen, dass Arsensäure in As_2O_3 reduziert wird. Andererseits liegen keine zwingenden Beweise für die Oxydation der arsenigen Säure zu Arsensäure durch die lebende Zelle vor.“ Eine andere Anschauung führt den Zelltod auf eine behinderte Verbrennung zurück, denn nach Meyer und Gottlieb verhindert der Arsenik wahrscheinlich das Protoplasma an der Verwertung des Sauerstoffes. Um mit Euler zu reden: „Man könnte sich denken, dass die Verhinderung in der Weise vor sich geht, dass der diffundierende Arsenik für seine eigene Oxydation noch O benötigt und die Veränderung in den Zellen dadurch hervorruft, dass infolge des den Zellen entzogenen O die reguläre Verbrennung nicht mehr stattfinden kann.“ Euler weicht aber

sofort wieder von dieser Theorie zurück und kommt darauf zu einer weiteren Anschauung, indem er weiter ausführt: „So bestechend diese Theorie in ihrer Einfachheit ist, so darf man doch nicht annehmen, dass die Verhältnisse in der Tat so einfach liegen. Es muss vielmehr daran gedacht werden, dass der Arsenik auf die sauerstofftragenden Zwischenfermente einwirkt und dadurch die Oxydationshemmung zustande kommt (Jodlbauer). Nach Schroeder kommt auch Ätzwirkung des Arseniks für das Absterben der Pulpa als Ganzes in Frage, denn „unmittelbar unter den Arsenkristallen erscheint das Gewebe völlig strukturlos, verquollen und körnig zerfallen und wird auch durch Färbung nicht differenziert", und er konnte weiter feststellen, dass nach 48-stündiger Einwirkung der Zelltod bis zum Foramen apicale fortgeschritten war. Moral bemerkt jedoch dazu, ... „es scheint mir aber daraus hervorzugehen, dass der Arsenik die Zellen und die übrigen Gewebssubstanzen durchdringen kann, auch ohne sie zu verätzen, ohne sie zur Gerinnung zu bringen. Von einer Absorption in dem Sinne, wie sonst Medikamente aufgenommen werden, kann hier keine Rede sein, denn wenn das der Fall wäre, dann würde der Arsenik in die allgemeine Zirkulation übergeführt und für die Lokalwirkung nicht mehr in Betracht kommen können". Kurzum, die Vielgestaltigkeit des klinischen wie histologischen Bildes bei der Arsenikwirkung hat zu einer ganzen Anzahl von Hypothesen geführt, ohne dass es möglich wäre, die eine oder andere als allein gültige Theorie aufstellen zu können. Von einer völlig anderen Seite versuchten nun Onaka, Joachimoglu und nach ihnen besonders Labes dem Problem der Arsenwirkung näher zu kommen. Die Umstände, dass die Arsenverbindungen in vitro keine besondere Affinität zu Eiweiss, Fetten und Kohlehydraten zeigen, dass weiterhin eine ziemlich grosse Latenzzeit besteht bis zum Auftreten von Vergiftungserscheinungen, liessen diese Forscher mutmassen, dass erst chemische Vorgänge die eigentlich wirksamen Stoffe liefern. Labes sagt darüber: „Vergleicht man die pharmakologische Wirkung von AsH_3 und As_2O_3, so fallen verschiedene gemeinsame Züge bei ihnen auf: Erstens zeigen beide lange Latenzzeit, auch bei höchsten Vergiftungsgraden, zweitens fehlen beiden ausgeprägte physikalische oder kolloid-chemische Merkmale, die ihre biologische Wirkung verständlich machen könnten. Auch auf hydrolytische Fermentprozesse haben sie keinen besonderen Einfluss. Dies legt die Vermutung nahe, die Wirkung beider in andersartigen chemischen Pro-

zessen zu suchen. Dabei fällt folgendes auf: AsH_3 mit seiner grossen Affinität zum O_2 greift vorzugsweise die sauerstoffreichsten Gewebe, nämlich die roten Blutkörperchen der Sauger an. Auf andere Gewebe, die selbst durch mehr oder weniger intensive Reduktionswirkung ausgezeichnet sind, . . . wirkt AsH_3 relativ wenig . . . Ganz entgegengesetzt verhält sich As_2O_3. Er wirkt gerade auf Gewebe und Zellen, die eine starke Sauerstoffzehrung haben, während sie die roten Blutkörperchen völlig unbehelligt lassen." Er erklärt sich so die As_2O_3-Wirkung, besonders auf die Darmkapillaren, die mit der intensiver Reduktionsprozesse fähigen Darmschleimhaut in nächster Verbindung stehen. „Dieser Umstand", so führt Labes an anderer Stelle aus, „legt den Gedanken nahe, dass es nicht AsH_3 bezw. As_2O_3 ist, der eine Giftwirkung hervorruft, sondern Oxydations- bezw. Reduktionsprodukte. „Als solche kommt aber bei der Hämolyse nur As in Frage, da As_2O_3 das nächste Oxydationsprodukt ja nicht mehr hämolytisch wirkt. Den Beweis erbrachte Labes, indem er zeigte, dass einerseits die AsH_3-Hämolyse in einer sauerstofffrei gemachten Blutkörperchenaufschwemmung fast völlig ausblieb, andererseits aber eine nach besonderer Vorschrift schutzkolloidfrei hergestellte kolloide As-Lösung die Hämolyse hervorrief. Wesentlich schwieriger liegen die Verhältnisse für Versuche an den Geweben mit unserem As_2O_3, da die Gewebszellen mit ihren wesentlich verwickelteren chemischen Wirkungsmöglichkeiten einen klaren Beweis ausschalten. Hier kann die Wirkung von As_2O_3 ebensogut auf kolloides As wie auf kolloides Arsensulfid zurückgeführt werden. Diese Sulfidbildung wäre auf das im Gewebe befindliche Cystein, einer S-haltigen Aminosäure, die auch reduzierend wirkt, zurückzuführen. Indessen sind Versuche mit Kaliumtellurit angestellt worden, wobei sich ergab, dass dieses im lebenden Gewebe zu schwarzem, elementaren Tellur reduziert wurde, also keine Sulfidbildung eintrat. Unterstützt wird diese Kolloidtheorie auch durch Marfaris Meinung, dass die Wirkung der Arsenpräparate abhängig ist vom Dissoziationsgrad bezw. dem Arsenion. Dass umgekehrt der Scherbenkobalt, also das reine, metallische Arsen, welches unter Luftabschluss aufbewahrt bei der Pulpadevitalisation zur Anwendung kam, wie Praeger berichtet, unwirksam blieb, liegt natürlich an der Unmöglichkeit einer Diffusion in die Zellen.

Fussend auf der von Labes aufgestellten Theorie baute ich nunmehr meine Versuche auf, die die Frage nach der Möglichkeit,

die Wirkung von zur Pulpadevilisation geeigneter Arsenpräparate durch Begünstigung ihrer Spaltung zu beschleunigen bezw. als unwirksam bekannter Körper eben dadurch zu ermöglichen, lösen, und so eventl. als weitere Stütze dieser Theorie dienen sollten. Zum Zwecke dieser Spaltung wurden einerseits Reduktionsmittel und zwar Hydrochinon und in einem Falle schweflige Säure, andererseits bei der verwendeten Arsenwasserstofflösung als Oxydationsmittel Kaliumbichromat gebraucht. Dieses und die schweflige Säure in der zur Anwendung gelangten geringen Menge sind für die Pulpa indifferent. Lediglich nach der Applikation empfand der Patient für ganz kurze Zeit leichte Schmerzen. Das Hydrochinon wird sehr leicht in Chinon ($C_6H_4O_2$) übergeführt und wirkt daher als Reduktionsmittel.

Nach Lewin entsteht „an Organen, die direkt mit Chinon in Berührung kommen, Braunfärbung und Nekrose". Auch Labes weist in einer Arbeit auf die Giftigkeit des Hydrochinons hin. Daher wurde erst an einer Reihe von Vorversuchen die Wirkung dieses Körpers auf die Pulpa erprobt. Eine nekrotisierende Wirkung konnte in keinem Falle festgesellt werden (Tabelle a).

Nunmehr konnte zu den Hauptversuchen übergegangen werden. In jedem behandelten Falle wurde, wie auch schon vorher bei den Versuchen mit Hydrochinon, die Pulpa freigelegt, um die Möglichkeit auszuschalten, dass der oder jener auf seine Diffusion durch das Dentin noch nicht untersuchte Körper am Eindringen in die Pulpengewebe durch vorgelagertes Zahnbein verhindert werden könnte. Als erstes Präparat gelangte das Solarson zur Anwendung.

I.

Solarson ist die 1%ige isotonische Lösung des Ammoniumsalzes der Heptinchlorarsinsäure. Über die chemisch-physikalischen Eigenschaften lässt sich die Firma J. G. Farbenwerke wie folgt aus: „Die Heptinchlorarsinsäure kristallisiert in feinen weissen Nadeln vom Schm.-P. 114—115°. Ihre Salze sind für den praktischen Gebrauch genügend haltbar, aber doch auch labil genug, um im Organismus eine völlige Arsenabspaltung und -Ausnutzung zu ermöglichen. Das Ammoniumsalz ist gut wasserlöslich. Es enthält 29,29% As. Solarson ist die 1%ige phenalphthaleinneutrale Lösung, mit 0,7% Na Cl gerade isotonisch gemacht."

Pharmakologisches ist zu berichten: „Die Toxizität des Solarson, auf As berechnet, ist beim Kaninchen intravenös und

subkutan etwas geringer als diejenige der arsenigen Säure — beim Hund ist sie aber die gleiche . . . Auf Grund der starken Anregung des Leberstoffwechsels, die diejenige anderer Arsenpräparate zu übertreffen scheint, ebenso aus der Tatsache, dass Solarson, auf As umgerechnet, fast dieselbe Toxizität aufweist wie die arsenige Säure, liegt die Vermutung nahe, dass Solarson im Organismus als sehr labile Verbindung in Aktion tritt, die das Arsen leicht und schnell abgibt. Diese Angaben liessen es mir lohnend erscheinen, das Solarson zu meinen Versuchen zu verwenden, obwohl Grundhoff seine Unwirksamkeit auf die Pulpa nachgewiesen hat. Gelänge es dieses an sich unwirksame Präparat durch Zusatz von Reduktionsmitteln wirksam zu machen, so wäre dies nach meiner Meinung ein deutliches Zeichen für die Labes'sche Theorie gewesen. Um sicher zu gehen, dass die reduzierende Kraft des Hydrochinons nicht schon vor genügender Diffusion verbraucht wäre, oder nicht in genügendem Masse mitdiffundierte, wurde hier wie in allen späteren Versuchen dieses nicht nur mit dem As-Präparat zusammen zur Anwendung gebracht, sondern es wurde das Hydrochinon auch nach vorangegangener Einlage mit einem der Arsenkörper in Alkohol gelöst verwendet. Um sicher zu sein, dass nicht eine durch den Alkohol hervorgerufene oberflächliche Verätzung die Diffusion in die Tiefe verhindern würde, wandte ich später eine wässerige Lösung an. Leider wurden meine in das Solarson gesetzten Erwartungen enttäuscht, denn die bis zu 70 Stunden zur Einwirkung gekommene Mischung von Solarson mit Hydrochinon wirkte ebensowenig, wie das 48 Stunden liegen gelassene Solarson mit folgender 48stündiger Hydrochinoneinlage. Es muss also angenommen werden, dass der Körper doch zu verwickelt gebaut und stabil ist, um durch Reduktion auch bei Gegenwart gewisser Fermente As in der Pulpa abzuspalten. Die untersuchten Fälle finden sich in Tabelle I beschrieben.

II.

Als zweiter Körper wurde eine weniger verwickelt gebaute Arsenverbindung ebenfalls der aliphatischen Reihe benutzt, das von der Herstellerin Fa. Heyden so benannte Arsamon. Dieses ist eine 5%ige Lösung von monomethylarsensaurem Natron, $CH_3As{=}O{<}^{oNa}$, also einer Verbindung der 5wertigen Arsens. Beilstein bringt über das monomethylarsensaure Natrium folgendes: „Werden

im Molekül der Arsensäure oder arsenigen Säuren ein oder zwei Hydroxylgruppen durch ein Alkyl ersetzt, so entstehen die Arsensäure bezw. die arsenige Säure . . . Das Natriumsalz der Monomethylarsensäure enthält nach Astrug 5 H_2O . . . Seine Lösungen kommen als Arrhenal oder Arsamon in den Handel . . . Der Arsengehalt des Arsamon beträgt 27,34 %". Wie Keeser in Heffter's Handbuch der Pharmakologie ausführt, ist jedoch die Giftigkeit geringer, als dem Arsengehalt entspräche. Diese Tatsache spräche für eine ungenügende Abspaltung kolloiden Arsens im Gewebe, jedoch heisst es in Beilstein's Handbuch: „Das methylarsinsaure Natron liefert mit schwefliger Säure (einem Reduktionsmittel) Methylarsinmonoxyd C H_3As O und bei Gegenwart von Jodkali Methylarsindijodid." Ich hoffte, indem ich den Bedingungen für diese Umwandlung möglichst entsprach, den Körper für eine erhöhte Arsenabspaltung unter Einwirkung irgendwelcher im Organismus vorhandenen Fermente reif machen zu können. Beim Arsamon wurden die Versuche unter Anwendung von schwefliger Säure, der ein wenig Jodkalilösung zugesetzt war, ausgeführt. Obwohl das Arsamon — schweflige Säure — Jodkaligemisch 40 Stunden bei gleichzeitiger Verwendung, bei Anwendung hintereinander Arsamon 48 Stunden und das Reduktionsmittel 75 Stunden zur Einwirkung kamen, Zeiten, die man als zur Diffusion in die Pulpa als genügend lange wohl mit Recht ansehen darf, war auch auf diese Weise nicht die geringste Spur einer Wirkung auf die Pulpa zu vermerken. Auch diese Verbindung scheint also zu stabil zu sein, um eine hinreichende Arsenabspaltung zu gestatten.

Die Aufführung der Versuche findet sich in Tabelle II Nunmehr stellte ich keine weiteren Versuche mehr mit organischen Arsenderivaten an, sondern wandte meine Aufmerksamkeit einigen als wirksam, anderen als unwirksam bekannten anorganischen Arsenverbindungen zu. Die Wirkung der bereits so devitalisierenden Verbindungen hoffte ich bedeutend beschleunigen zu können.

III.

Zu meinen Versuchen mit Arsenik gebrauchte ich nicht eine der gewöhnlich in der Zahnheilkunde verwendeten Pasten, denen ja noch Anästhetika zugesetzt sind, sondern reines weisses Arsenikpulver, um nicht die eventl. auftretende Reaktion durch diese Zusätze zu behindern oder zu beschleunigen, und so den Erfolg zweideutig zu machen. Der weisse Arsenik ist das Anhydrid der arsenigen Säure, As_2O_3.

Von den chemischen Eigenschaften ist, was für meine Arbeit besonders wichtig war, die leichte Reduzierbarkeit zu erwähnen. Bereits durch Erhitzen mit Kohle tritt ein glänzender schwarzbrauner Spiegel von metallischem Arsen auf. Auch reduzierende Metalle reduzieren nach Hofmann Arsenik sehr energisch, und so hoffte ich durch Zusatz des Hydrochinons die Reduktion im Organismus beschleunigen zu können. Zu diesem Zwecke wurde mit einem in kochendes Wasser getauchten Watteküge1chen (Arsenik ist löslich in 157 Teilen siedendem und 657 Teilen kaltem Wasser) etwas Arsenik aufgenommen und wie in den vorhergehenden Fällen gleichzeitig mit Hydrochinon in die Cavität eingelegt bezw. die Applikation des Reduktionsmittels erfolgte erst einige Stunden später. Um sich ein Urteil über den Erfolg bilden zu können, machten sich einige Vorversuche mit dem reinen Arsenik allein notwendig. Der Arsenik wurde dazu für einen Tag eingelegt und es zeigte sich, dass nur in einem einzigen Falle, in dem eine sehr saftreiche Pulpa vorlag, eine Exstirpation möglich war, während in allen anderen Fällen die Einlage völlig wirkungslos war oder nur das Pulpendach entfernt werden konnte. Euler führt ja die verschiedenartige Wirkung bei verschiedenen Pulpen auf ihren Saftreichtum zurück. Er sagt darüber: „Je weiter ein Wurzelkanal und je saftreicher seine Pulpa, um so mehr Lösung (nämlich des eingelegten Devitalisationsmittels) und um so prompter die Wirkung; je enger, im Diffusionsquerschnitt geringer und je saftärmer, um so geringer die Wirkung.“ Deshalb beobachten wir auch so häufig bei mehrwurzeligen Zähnen in dem einen Kanal totale Nekrose, in dem anderen engeren noch sehr intensives Leben. Darauf kann man wohl auch den Gegensatz zwischen der Arsenikwirkung des Falles 3 der in Tabelle b aufgeführten Versuche und den anderen Fällen zurückführen. Wir können uns jedoch nur an Mittelwerte halten, und dabei ergibt sich, dass das eingelegte reine Arsenik in 24 Stunden keine genügende Wirkung entfalten konnte.

Ich komme nunmehr zu den Hauptversuchen. Um nicht nach jeder Einlage den Verschluss eröffnen und nach vorgenommener Nachprüfung erneut abschliessen zu müssen, wurde bei mehreren Fällen die Vitalität mit dem faradischen Strom untersucht. Ich begann mit einer Applikation des Arsenik-Hydrochinongemisches für 5 Stunden. In einem Falle genügte bereits diese Zeit, um den Nerv, wenn auch unter leichten Schmerzen,

exstirpieren zu können. Allerdings handelte es sich um einen Ausnahmefall, denn bei den anderen Patienten war der Erfolg bis zur 8 stündigen Einwirkung negativ. Bei 14-, 15- und 16stündiger Applikationsdauer war jedoch die Exstirpation stets teilweise schmerzlos, teilweise unter ganz leichten Schmerzen, wie sie auch zuweilen bei Arsenpaste vorkommen, möglich. Die Zwischenzeiten konnten nicht beobachtet werden, da es sich mit der Sprechzeit der Klinik nicht vereinbaren liess. Besonders interessant ist eine Gegenüberstellung der Fälle 13, 14 der Tabelle III, in der die hierher gehörigen Versuche beschrieben sind mit den Fällen 7 und 8 der Tabelle b. Es handelt sich um entsprechende Zähne derselben Patientin, bei denen in 15 und 16 Stunden die Wirkung bei Einlage reinen Arseniks wirkungslos blieb, während bei den entsprechenden Zähnen nach Applikation des Gemisches die Exstirpation möglich war. Nun glaubte ich, dass bei Hydrochinoneinlage nach voraufgegangener Arseneinwirkung der Erfolg innerhalb 8 Stunden zu erzielen wäre. Da es auf Schwierigkeiten stiess, eine grössere Zahl Patienten 3 Mal am Tage zu bestellen, wurde zunächst festgestellt, wieviel Stunden Arsenikeinwirkung nötig wären, um bei nachheriger Hydrochinoneinlage zum Erfolg zu führen. Diese Zeit wurde auf 5 Stunden bestimmt. Unter Zugrundelegung dieser Zeit wurden nunmehr die gewünschten Untersuchungen angestellt. Sei es nun, dass die Hydrochinonlösung nicht schnell genug diffundierte, sei es, dass die chemische Umsetzung längere Zeit braucht, es ergab sich, dass nach 5stündiger Arsenik- und 3stündiger Hydrochinoneinwirkung der Erfolg ein recht unvollkommener war. Immerhin ergibt sich aus den Versuchen, dass eine Beschleunigung der Arsenikwirkung mittels Reduktionsbegünstigung durchaus möglich ist.

IV.

Weiterhin benutzte ich das schon von Grundhoff auf seine Wirksamkeit zur Devitalisation hin untersuchte Arsentrijodid, AsJ_3.

Über die chemischen und physikalischen Eigenschaften fand ich an gleicher Stelle: „1. Jodarsen zersetzt sich allmählich an der Luft unter Bildung von J und As_2O_3; bei Sublimation zerfällt ein kleiner Teil in J und As, das sich bei Gegenwart von Luft oxydiert."

Bei Hoffmann findet sogar in wässeriger Lösung bereits etwas Hydrolyse statt.

Dieser Tatsache und deswegen dass sich AsJ_3 bereits an der Luft zersetzt, hegte ich, als ich meine Versuche damit begann, die grössten Erwartungen. Die schon oben erwähnte Arbeit Grundhoffs überhob mich der Vorversuche. Grundhoff fand bei seinen Versuchen, dass durchschnittlich eine Liegedauer des Jodarsens von 24 Stunden notwendig zur Devitalisation sei. Lediglich in einem Falle genügte eine Applikation von 20 Stunden, in mehreren anderen Fällen genügte diese Zeit jedoch nicht. Durch Zusatz von Hydrochinon glaubte ich, kolloides Arsen unter Bildung von Jodwasserstoff abspalten zu können. Meine in das Präparat gesetzten Hoffnungen gingen nicht in dem Masse in Erfüllung, wie ich es geglaubt hatte. Auch das Arsentrijodid, das nur mit Hydrochinon gemischt teils genau wie der Arsenik mit kochendem Wasser, teils wie bei Grundhoff mit Glyzerin als Vehikel zur Anwendung kam, zeigte sich für die Zeit von 8 Stunden als unwirksam. Erst nach 15 Stunden war ein voller Erfolg zu buchen. Die Tatsache, dass in einem Falle auch nach 16 Stunden keine Wirkung vorhanden war, führe ich auf hier vorliegende komplizierte Kanalverhältnisse zurück. Jedenfalls sieht man auch hier deutlich eine Beschleunigung durch die Begünstigung der Abspaltung von kolloidem Arsen.

V.

Als nächstes Präparat bediente ich mich eines Salzes der arsenigen Säure, des Kaliumarseniks, K_3AsO_3. Die Löslichkeit in Wasser ist weniger gross als in Alkohol. In Abegg's Handbuch der anorganischen Chemie heisst es: „Die meisten Arsenike, vor allem die Alkalisalze, werden durch Erhitzen für sich zersetzt, entwickeln As und bilden Arsenate." Durch eine Formel ausgedrückt sieht der Vorgang so aus: $5\ As_2O_3\ 3\ As_2O_5 + 4\ As$. Es handelt sich also um eine teilweise Reduktion von As_2O_3 zu As unter gleichzeitiger Benutzung des freiwerdenden Sauerstoffs zur Oxydation des übrigen As_2O_3. Zur Verwendung kam der Liquor des Salzes, die Fowler'sche Lösung, eine 1%igen mit 10 Teilen Weingeist versetzten wässrigen Lösung. Nach Euler enthält diese Lösung zu wenig Arsen, um wirken zu können. Nach seinen Versuchen war aber nicht nur die Fowler'sche Lösung, sondern auch eine selbst hergestellte Lösung wesentlich höheren Arsengehalts klinisch unwirksam. Histologisch waren nach Einlagen mit dem Liquor arsenicalis Fowleri jedoch Veränderungen festzustellen. Er selbst schreibt darüber: „Alle die Einwirkungen auf

das Gefässsystem, wie sie nach Arsenikeinlagen auftreten, finden sich auch hier, nur in ganz geringem Masse." Diese Tatsache liefert den Beweis dafür, dass eine Wirkung vorliegt. Das diese Wirkung, wie ebenfalls Euler berichtet, auch bei stärkerer Konzentration nicht vergrössert wird, liess mich auf den Gedanken kommen, dass es sich weniger um eine zu starke Verdünnung des wirksamen Agens, sondern um die Unmöglichkeit für das Organ handle, genügend As abzuspalten, denn wir wissen ja auch, dass nur ganz verschwindende Mengen Arsenik zur Devitalisation der Pulpa genügen. Die Fowler'sche Lösung wurde für 24 bezw. 48 Stunden eingelegt; nach diesen Zeiten konnte man eine Diffusion in das gesamte Pulpengewebe erwarten Nachträglich wurde dann Hydrochinonlösung für 24 Stunden zur Einwirkung gebracht. Aber nur in einem Falle war eine oberflächliche Wirkung zu verzeichnen, im übrigen war die Fowler'sche Lösung wirkungslos. Demnach lässt sich eine stärkere Spaltung durch Hydrochinon also nicht erzielen. Die Aufzählung der angestellten Versuche findet sich in Tabelle V.

VI.

Als letzte Arsenverbindung zog ich den Arsenwasserstoff zu meinen Versuchen heran. Dieser ist ein widerlich knoblauchartig riechendes Gas von beträchtlicher Giftigkeit, die sich, wie schon eingangs erläutert, durch Abspaltung kolloiden Arsens als Blutgift äussert. Das Gas bildet sich durch die Einwirkung naszierenden Wasserstoffs auf die Sauerstoffverbindungen des Arsens. Das Gas ist in Alkohol und Äther kaum löslich, in Wasser wird ein Volumen des Gases von fünf Volumen absorbiert. Ich stellte mir das Gas aus einem Gemisch von Arsenik und Zink, das mit verdünnter Salzsäure beschickt wurde, her, und leitete es, da die Einführung des Gases in die Pulpa auf zu grosse technische Schwierigkeiten stiess, in destilliertes Wasser. Ein in die so erhaltene Arsenwasserstofflösung eingetauchter Wattebausch wurde auf die Pulpa appliziert und für 24, später 48 Stunden unter Zementverschluss, üm einem Entweichen eventl. flüchtigen Arsenwasserstoffes möglichst vorzubeugen, liegen gelassen. Nach dieser Einlage folgte eine solche mit Kaliumbichromat, $K_2C_2O_7$, einem kräftigen Oxydationsmittel, für 24 Stunden. Der Erfolg war durchaus negativ. Lediglich in einem Falle war oberflächliche Nekrose zu beobachten, was ich auf zu hoch gewählte Kaliumbichromatdosis zurückführe. Da mit Bestimmtheit anzunehmen ist, dass der Arsenwasserstoff

zu Arsen oxydiert worden ist, so möchte ich annehmen, dass die Konzentration der wässerigen Lösung des Gases zu einer ausreichenden Wirkung zu gering ist.

Leider war es mir nicht möglich, Versuche mit kolloidem Arsen anzustellen, die vielleicht am besten eine Klärung der Frage, ob die Arsenikwirkung auf Ausfallen kolloiden Arsens beruht, gebracht hätten. Jedoch diffundiert in die Zellen, nach Labes' Angaben, nur ein nach Angaben von Auger auf sehr kompliziertem Wege hergestelltes, schutzkolloidfreies kolloides Arsen, das bereits nach einem Altern von 24 Stunden seine Wirksamkeit verliert.

Wenn ich die Ergebnisse meiner Arbeit nun zum Schluss kurz zusammenfasse, so ergibt sich, dass der Versuch, aus bestimmten an sich als Devitalisationsmittel unbrauchbaren Arsenpräparaten, dem Solarson, Arsamon, der Fowler'schen Lösung und einer wässerigen Lösung des Arsenwasserstoffes durch Begünstigung ihrer Reduktion bezw. ihrer Oxydation in der Pulpa kolloides Arsen abzuspalten und dadurch wirksam zu machen, nicht möglich gewesen ist. Den Grund hierfür suche ich bei den drei erstgenannten in deren Stabilität, die dem Körper auch bei Unterstützung eine chemische Umsetzung nicht oder nur in ungenügendem Masse gestattet. Bei dem Arsenwasserstoff ist die Ursache in ungenügender Konzentration zu suchen. Besser waren die Erfolge mit uns als nekrotisierend bekannten Verbindungen, dem weissen Arsenik und dem Jodarsen. Hier war durch die vom Hydrochinon hervorgerufene Begünstigung der Reduktion beim Arsenik bezw. der Spaltung beim Jodarsen eine deutliche Beschleunigung der devitalisierenden Wirkung festzustellen. Wenn diese Ergebnisse auch nicht geeignet sind, als Beweis für eine neue Theorie der chemischen Vorgänge, die zur Nekrotisierung der Pulpa führen, zu dienen, so rücken doch die Erfolge mit Arsenik und Jodarsen die Möglichkeit, dass es sich tatsächlich um das Ausfallen kolloiden Arsens in den Zellen handelt, nahe, und sind wohl geeignet, zu weiteren Versuchen in diesem Sinne zu ermutigen.

Daneben hatte die Arbeit noch den Wert, dem Praktiker in dem Gemisch des Arseniks oder des Jodarsens mit Hydrochinon ein Mittel in die Hand zu geben, dass er jederzeit aus der Apotheke beziehen kann und mit dem er die Pulpa in ziemlich kurzer Zeit nekrotisieren kann.

Ich empfehle dazu folgende Rezepte:

Rp.: Ac. arsenicosi
Hydrochinoni aa 2,0
M.D.S.
Schnellwirkendes Pulpaätzmittel

Rp.: Arsenici jodati
Hydrochinoni aa 2,0
M.D.S
Schnellwirkendes Pulpaätzmittel.

Besonders das Jodarsengemisch wird sich wegen seiner relativen Schmerzlosigkeit dazu eignen.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Moral für die Anregung und die Anleitungen zur Behandlung dieses Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vorversuche:

a)

Patient	Art der Behandlung und Dauer der Einwirkung	Ergebnis:
1. M.	$\overline{4}$/ Hydrochinon mit Wasser 25 Std.	wirkungslos
2. L.	/$\overline{3}$ „ 48 „	wirkungslos
3. M.	6/ „ 50 „	wirkungslos
4. R.	/5 „ 50 „	wirkungslos
5. C.	6/ „ 50 „	wirkungslos

b)

1. H.	/6 As_2O_3 in H_2O 25 Std.	wirkungslos
2. U.	/6 As_2O_3 in H_2O 24 Std.	Pulpendach konnte entfernt werden, Pulpa sehr schmerzhaft.
3.	/4 As_2O_3 in H_2O 24 Std.	Nerv konnte unter leichten Schmerzen exstirpiert werden.
4. B.	$\overline{2}$/ As_2O_3 in H_2O 24 Std.	wirkungslos
5. M.	6/ As_2O_3 in H_2O 24 Std.	Pulpendach konnte etwas weiter entfernt werden, Pulpa ausserst schwerzhaft.
6. W.	/6 As_2O_3 in H_2O 20 Std.	wirkungslos
7. D.	/1 As_2O_3 in H_2O 16 Std.	wirkungslos
8. D.	2 / As_2O_3 in H_2O 15 Std.	wirkungslos

Patient	Art der Behandlung und Dauer der Einwirkung	Ergebnis
I.		
1. U.	/$\overline{2}$ Solarson + Hydr. 48 Std.	wirkungslos
2. M.	/6 Solarson + Hydr. 50 Std.	wirkungslos
3. R.	/3 Solarson + Hydr. 52 Std.	wirkungslos
4. H.	/$\overline{7}$ Solarson + Hydr. 70 Std.	wirkungslos
5. M.	$\overline{4}$/ Solarson 24 Std. Hydroch. i. Alkoh. 24 Std.	wirkungslos
6. A.	/3 Solarson 48 Std. Hydr. i. Alkoh. 24 Std.	wirkungslos
7. M.	/7 Solarson 48 Std. Hydr. in Wasser 48 Std.	wirkungslos
8. B.	/$\overline{6}$ Solarson 48 Std. Hydr. i. Wasser 48 Std.	wirkungslos
II.		
1. P.	$\overline{6}$/Arsamon + H_2SO_3 + KJ 22 Std.	wirkungslos
2. B.	$\overline{6}$/ Ars. + H_2SO_3 + KJ 24 Std.	wirkungslos
3. B.	/4 Ars. + H_2SO_3 + KJ 40 Std.	wirkungslos

Patient	Art der Behandlung und Dauer der Einwirkung		Ergebnis
II.			
4. V.	/6 Ars. + H_2SO_3 + KJ	34 Std.	wirkungslos
5. R.	/7 Ars. + H_2SO_3 + KJ	24 „	wirkungslos
6. F.	/2 Ars.	48 „	
	H_2SO_3 + KJ	48 „	wirkungslos
7. Sch.	6/ Ars.	48 „	
	Hydr.	48 „	wirkungslos
8. V.	4/ Ars.	48 „	
	H_2SO_3	48 „	wirkungslos
	anfangs schmerzhaft		
9. A.	/4 Ars.	48 „	
	H_2SO_3	50 „	wirkungslos
	keine Schmerzen		
10.	/6 Ars.	48 „	
	H_2SO_3	75 „	wirkungslos
	Einlage schmerzhaft		
III.			
1. U.	/2 As_2O_3 + Hydr.	5 Std.	Gleiche Reaktion mit d. entsprechen Zahn gegen farad. Strom
2. R.	/5 As_2O_3 + Hydr.	5 Std.	Exstirpation unter leichten Schmerzen
3. M.	6/ As_2O_3 + Hydr.	6 Std.	wirkungslos
4. R.	6 / As_2O_3 + Hydr.	7½ Std.	gleiche Reaktion gegen farad. Strom
5. D.	/6 As_2O_3 + Hydr.	8 Std.	wirkungslos
6. K.	/7 As_2O_3 + Hydr.	8 Std.	Gleiche Reaktion gegen faradischen Strom wie /6
7. M.	4/ As_2O_3 + Hydr.	15 Std.	unter leichten Schmerzen exstirpiert.
8. M.	/7 As_2O_3 + Hydr.	16 Std.	schmerzlose Exstirpation
9. V.	/6 As_2O_3 + Hydr.	16 Std.	schmerzlose Exstirpation
10. R.	/3 As_2O_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlose Exstirpation
11. E.	6/ As_2O_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlose Exstirpation
12. D.	3/ As_2O_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlose Exstirpation
13. D.	1 As_2O_3 + Hydr.	15 Std.	Exstirpation unter ganz leichten Schmerzen

Patient	Art der Behandlung und Dauer der Einwirkung		Ergebnis
14. D. /2	As_2O_3 + Hydr.	14 Std.	Exstirpation unter leichten Schmerzen
15. U. /2	As_2O_3 + Hydr.	20 Std.	schmerzlose Exstirpation
16. R. 6/	As_2O_3 + Hydr.	21 Std.	schmerzlose Exstirpation
1. M. /4	As_2O_3	2 Std.	
	Hydrochinon	24 Std.	wirkungslos
2. V. /6	As_2O_3	2 Std.	
	Hydrochinon	24 Std.	schmerzlose Exstirpation
3. H. /2	As_2O_3	3 Std.	
	Hydrochinon	15 Std.	ungenügende Anästhesie
4. H. 2/	As_2O_3	4 Std.	
	Hydrochinon	15 Std.	Kronenpulpa unter leichten Schmerzen exstirpiert, keine genügende Tiefenwirkung.
5. Sp. /2	As_2O_3	4 Std.	ungenügende
	Hydr.	17 Std.	Tiefenwirkung
6. L. /3	As_2O_3	5 Std.	schmerzlose Exstirpation
	Hydr.	17 Std.	
7. M. 4/	As_2O_3	5 Std.	
	Hydr.	16 Std.	unter leichten Schmerzen exstirpiert
8. Sch. 7/	As_2O_3	5 Std.	
	Hydr.	16 Std.	fast schmerzlose Exstirpation
9. H. /4	As_2O_3	5 Std.	teilweise Exstirpation, ungenügende Tiefenwirkung
	Hydr.	3 Std.	
10. J. /6	As_2O_3	5 Std.	Pulpa nur an der Oberfläche nicht mehr stichempfindlich
11. M. /2	As_2O_3	5 Std.	wirkungslos
	Hydr.	3 Std.	
12. M. 2/	As_2O_3	5 Std.	Cavum konnte weiter eröffnet werden
	Hydr.	3 Std.	
IV.			
1. J. /4	AsJ_3 + Hydr. in H_2O	6 Std.	Kronenpulpa entfernt, ungenügende Tiefenwirkung
2. L. 6/	AsJ_3 + Hydr. in H_2O	$7\frac{1}{2}$ Std.	Pulpendach entfernbar

Patient	Art der Behandlung und Dauer der Einwirkung		Ergebnis
3. F.	5/ AsJ_3 + Hydr. in Glyzerin	8 Std.	wirkungslos
4. M.	/6 AsJ_3 + Hydr. in Glyzerin	8 Std.	wirkungslos
5. B.	/3 AsJ_3 + Hydr. in H_2O	15 Std.	unter leichten Schmerzen exstirpiert
6. D.	3/ AsJ_3 + Hydr.	16 Std.	schmerzlose Exstirpation
7. M.	/7 AsJ_3 + Hydr.	16 Std.	schmerzlose Exstirpation
8. St.	5/ AsJ_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlose Exstirpation
9. B.	/2 AsJ_3 + Hydr. in Glyzerin	16 Std.	schmerzlos exstirpiert
10. G.	/2 AsJ_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlos exstirpiert
11. B.	/4 AsJ_3 + Hydr.	16 Std.	wirkungslos
12. D.	/6 AsJ_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlos exstirpiert
13. D.	/7 AsJ_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlos exstirpiert
14. P.	6/ AsJ_3 + Hydr.	16 Std.	unter ganz leichten Schmerzen exstirpiert
15. Sch.	6/ AsJ_3 + Hydr.	15 Std.	schmerzlos exstirpiert
16. F.	/2 AsJ_3 + Hydr.	14 Std.	schmerzlos exstirpiert
V.			
1. T.	3/ Fowlersche Lösung	24 Std.	Pulpa oberflächlich verätzt
	Hydrochinon in Alk.	24 Std.	
2. T.	/3 Fowlersche Lösung	24 Std	
	Hydr.	24 Std.	wirkungslos
3. T.	/2 F. L.	24 Std.	
	Hydr.	24 Std.	wirkungslos
4. V.	/5 F. L.	48 Std.	
	Hydr.	24 Std.	wirkungslos
5. W.	4/ F. L.	48 Std.	
	Hydr.	24 Std.	wirkungslos
VI.			
1. M.	/5 AsH_3	24 Std.	
	$K_2C_2O_7$	24 Std.	oberflächliche Nekrose
2. M.	/2 AsH_3	24 Std.	
	$K_2C_2O_7$	24 Std.	wirkungslos
3. T.	2/ AsH_3	48 Std.	
	$K_2C_2O_7$	24 Std.	wirkungslos

Patient	Art der Behandlung und Dauer der Einwirkung	Ergebnis
4. T.	$\overline{1}$/ AsH_3	48 Std.
	$K_2C_2O_7$	24 Std. wirkungslos
5. T.	/$\overline{1}$ AsH_3	48 Std.
	$K_2C_2O_7$	24 Std. wirkungslos
6. L.	/$\underline{5}$ AsH_3	24 Std.
	$K_2C_2O_7$	24 Std. wirkungslos

Literaturverzeichnis.

Partsch-Bruhn-Kantorowicz: Handbuch der Zahnheilkunde Bd. II München 1925.

Euler: Arsenik, Arsenikersatz und Arseniklösungen. Deutsche Zahnheilkunde 1921. Heft 47.

Pranger: Erkrankungen der Zahnpulpa. Fortschritte d. Zahnheilkunde IV.

Grundhoff: Versuche mit Solarson, Jodarsen zur Abtötung der Pulpa. Inaug.-Diss. Rostock 1922.

Meyer u. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie. Berlin 1922.

Heffter: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin 1927.

Marfari: Klinische Pharmakologie.

Lewin: Gifte und Vergiftungen Berlin 1929.

Labes: Der Mechanismus der Arsenwasserstoffvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1926, 51.

Labes: Die Bedeutung des Sauerstoffes für die AsH_3 Hämolyse. Arch. d. exp. Pharm. 1927 Bd. 127.

Labes: Die Arsenwasserstoffhämolyse eine Wirkung kolloiden Arsens, ebenda Bd. 131.

Labes: Der Einfluss von Kaliumtellurit auf die Teilvorgänge der Gewebsatmung, ebenda Bd. 133.

Labes: Über die Steigerung der Giftwirkung von Hydrochinon durch die Begünstigung seiner Oxydation, ebenda 139.

Labes: Über den Wirkungsmechanismus des Arsens und verwandter Elemente. Habilitationsschrift. Bonn 1928.

Gumlen-Kraut-Friedheim: Handbuch der anorg. Chemie.

Abegg-Auerbach: Handbuch der anorg. Chemie.

Beilstein: Handbuch der anorga. Chemie.

Hofmann: Lehrbuch der anorga. Chemie.

Solarson: Prospekt der J. G. Farbwerke.

Lebenslauf.

Ich, Heinz-Günther Georg Lehmann wurde am 17. I. 1908 als Sohn des Zahnarztes Dr. Lehmann in Pirna a. Elbe geboren. Ich besuchte von Ostern 1914—17 die Bürgerschule in Pirna, darauf von 1917—26 das Realgymnasium daselbst, wo ich im März 1926 das Abitur bestand. Im Sommersemester darauf studierte ich in Marburg, dann in Freiburg, wo ich im August 1927 das zahnärztliche Physikum bestand. Danach studierte ich nacheinander in Rostock, Leipzig und wieder Rostock, wo ich im Herbst 1929 das Staatsexamen ablegte und am 2. Dezember die Approbation als Zahnarzt erhielt. Die folgende Zeit widmete ich den Arbeiten für meine Dissertation.